



334.298

RAN 4008/93

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

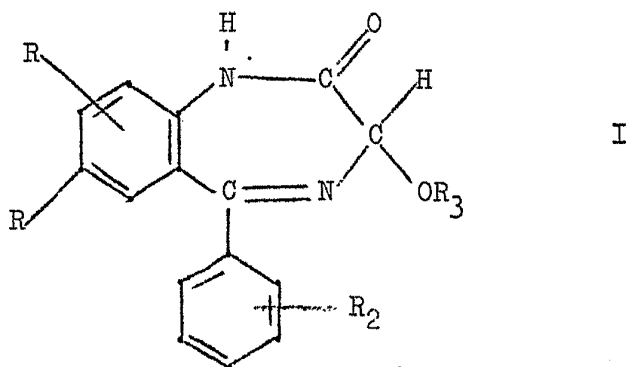
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos y útiles procedi-
mientos químicos. Más particularmente, el invento que aquí se
expone se refiere a nuevos procedimientos para preparar
benzodiacepinas de la fórmula general

POOR
QUALITY



5.

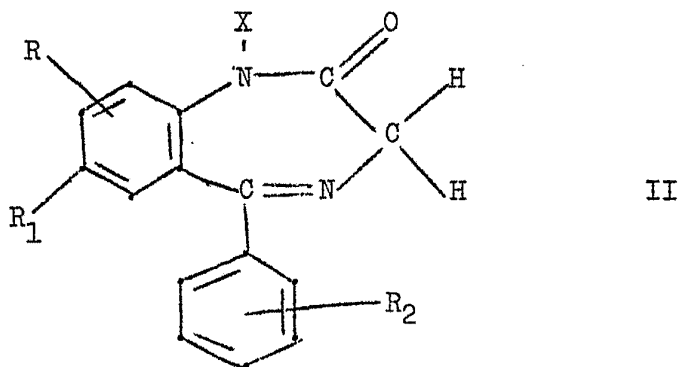


10.

donde R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y R₃ representa acilo o alquilo inferior.

El procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina consiste en tratar un compuesto de la fórmula general

15.



20.



donde R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y X representa cloro, bromo o yodo,

5. con un catalizador de radicales libres, en presencia de un disolvente orgánico inerte, y en hacer reaccionar, si se desea, el compuesto 3-halo así obtenido con un compuesto de la fórmula .

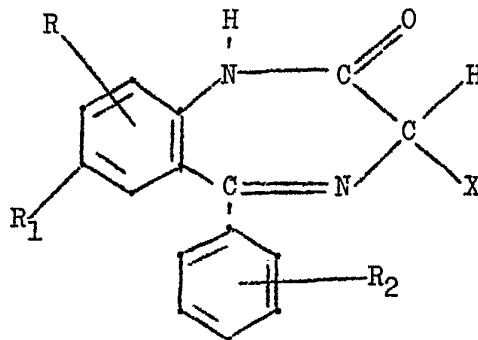


III

10. donde M representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y R₃ representa alquilo inferior o acilo.

Todo catalizador de radicales libres que sea capaz de efectuar la conversión de los compuestos de la

15. fórmula II anterior en los correspondientes compuestos 3-halo de la fórmula



IV

20.



donde X, R, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,

queda incluido dentro del ámbito de este invento. Representantes de tales catalizadores de radicales libres son

5. los nitrilos de azo-bis-alkilo inferior, como el azo-bis-isobutironitrilo; los peróxidos de di-alkilo inferior, como los peróxidos de dibutilo terciario; los peróxidos de diacilo, como los peróxidos de dialcanoilo inferior (por ejemplo, peróxido de acetilo) y el peróxido de benzoilo, los perésteres
10. tales como el peracetato de butilo terciario, el perbenzoato de butilo terciario y el perftalato de butilo terciario; y los hidroperóxidos tales como el hidroperóxido de butilo terciario, el hidroperóxido de cumeno, etc. Para los fines de este invento se prefieren en especial los nitrilos de azo-bis-alkilo
15. inferior, lo más ventajosamente el azo-bis-isobutironitrilo.

En un aspecto ventajoso, la primera etapa del procedimiento que aquí se describe se lleva a cabo en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado. Representantes de tales disolventes apropiados son los hidrocarburos aromá-

20. ticos, por ejemplo el benceno, el xileno y el tolueno, el tetracloruro de carbono, los hidrocarburos aromáticos clorados, como el clorobenceno, etc. La temperatura y la presión no son características críticas de dicha primera etapa, y por lo tanto esta etapa puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperatura superior a la
- 25.



- ambiente. Sin embargo, resultará evidente para los expertos en la materia que la temperatura con que se efectúe la reacción está determinada en algunos aspectos por el catalizador de radicales libres que se emplee. Es bien sabido que alguna
5. formación radicálica, causada por la disociación de enlaces, se produce a la temperatura ambiente. Así, con un catalizador que se disocie a la temperatura ambiente. Sin embargo, la mayoría de los catalizadores de radicales libres se disocian a temperatura superior a la ambiente. Por lo
10. tanto, se prefiere realizar dicha primera etapa a temperaturas elevadas, con ventaja a la temperatura de reflujo, más o menos, del medio de reacción.

- En la segunda etapa del procedimiento de este invento, si se desea un compuesto de la fórmula I anterior
15. en el que R_3 es alquilo inferior, se utiliza con tal fin un compuesto de la fórmula



- en la que M es hidrógeno y R_3 es alquilo inferior,
20. es decir, un alcohol inferior, como el etanol, el propanol, el isopropanol, etc. El propio alcohol inferior puede servir de medio para la reacción, o bien, alternativamente, puede realizarse esta conversión en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado.



- Si se desea un compuesto correspondiente a la fórmula I anterior en el que R_3 sea acilo, se hace reaccionar un compuesto 3-halo de la fórmula IV anterior, con o sin aislamiento de este último del medio de reacción en que se ha preparado,
5. con un compuesto de la fórmula III anterior (MOR_3) en el que M tiene el mismo significado ya expuesto y R_3 es acilo. De preferencia, en esta modalidad, M, en la fórmula III anterior, es sodio y R_3 es un grupo alcanólico inferior, como acetilo. El compuesto así obtenido puede hidrolizarse empleando cualquier técnica de hidrolización conveniente, tal como el tratamiento con una base en un disolvente, por ejemplo una solución metanólica de hidróxido sódico, para formar así un compuesto correspondiente a la fórmula I anterior que tiene un grupo hidroxílico en la posición 3, en vez del grupo designado antes
10. como R_3 .
- 15.

- La expresión "alkilo inferior", tal como se la utiliza en toda esta descripción y en las reivindicaciones, comprende grupos hidrocarburos lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo y análogos. La expresión "halógeno", tal como aquí se la emplea, pretende denotar todas las cuatro formas del mismo, es decir, yodo, bromo, cloro y fluor, a menos que se indique otra cosa. La expresión "acilo inferior" se refiere a la fracción molecular acídica de un ácido carboxílico tal como benzoilo o una fracción molecular alcanólica
- 20.
- 25.



inferior de cadena recta o ramificada, como acetilo, propionilo y análogos. Representantes de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio y análogos.

5. En los compuestos de la fórmula I anterior, R y R₂ son de preferencia hidrógeno, mientras R₁ es de preferencia halógeno y, con la mayor ventaja, cloro. Entre los compuestos de las fórmulas II y IV anteriores se prefieren para los fines de este invento aquellos en los que X es cloro, R y R₂ son hidrógeno y R₁ es halógeno, de preferencia cloro.

Los compuestos de la fórmula I son útiles como agentes terapéuticos en virtud de su actividad farmacológica y como intermediarios para la preparación de otras benzodiacepinas de valor medicinal.

15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

20. Se sometió a reflujo durante 1 hora una solución de 3,5 g (0,11 moles) de 1,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona y 0,1 g de azodiisobutironitrilo en 200 cc de benceno. Después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se filtró la suspensión resultante,



- se concentró hasta sequedad el filtrado bencénico así obtenido y el residuo, que contenía 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, se calentó en baño de vapor con 60 cc de etanol. Se eliminó el etanol en vacío y se trató
5. el residuo con 250 cc de éter y 250 cc de agua, se filtró el sólido suspendido y se le lavó con éter. Se separó rápidamente la capa etérea, se la lavó y se la secó. Con el reposo a la temperatura ambiente, el éter depositó 7-cloro-1,3-dihidro-3-etoxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-onas, de punto de fusión 209-211°. La recristalización en acetonitrilo/
10. agua dio el producto en forma de cristales blancos, de punto de fusión 214-216°.

- La 1,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona utilizada como material de partida en la técnica preparatoria que se ha ejemplificado antes, y el método con que se obtiene no constituyen parte de este invento; pero a continuación se describe dicho método para que esta exposición pueda ser completa.
- 15.

- Una suspensión agitada de 2,7 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona en 20 cc de diclorometano se enfrió en agua helada y a la mezcla así agitada se añadieron 1,2 g de hipoclorito de butilo terciario. El sólido suspendido se disolvió en unos 15 minutos. Se eliminó el disolvente por evaporación a 38° y se añadió el
- 20.
25. residuo a éter isopropílico. Se obtuvo, en forma de cris-



tales blancos, 1,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

EJEMPLO 2

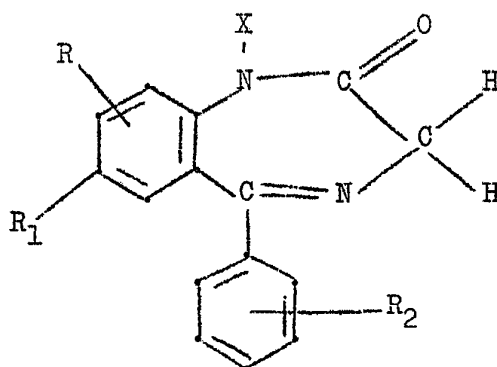
5. Se sometió a reflujo durante una hora una solución de 3,5 g (0,011 moles) de 1,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 0,1 g de azodiisobutironitrilo en 200 cc de benceno. Después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se filtró la suspensión resultante. El filtrado bencénico así obtenido se concentró hasta sequedad, y el
10. residuo, que contenía 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se calentó en baño de vapor con 70 cc de ácido acético y 1 g de acetato sódico. Después de calentamiento durante 20 minutos en baño de vapor, se eliminó el ácido acético y se extrajo el residuo con cloroformo. Se lavó y
15. secó el extremo clorofórmico, se le concentró en vacío y se añadió éter al concentrado, con lo que se obtuvo un sólido de color pardo. La recristalización de este último en etanol/agua dio cristales blancos de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 233-237°.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidense serial nº 512.775 del 9 de Diciembre 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general



10.

donde R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y X representa cloro, bromo o yodo,

15.

con un catalizador de radicales libres, en presencia de un disolvente orgánico inerte, y por hacerse reaccionar, si se desea, el compuesto 3-halo así obtenido con un compuesto de la fórmula

20.



MOR₃

III

donde M representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y R₃ representa alquilo inferior o acilo.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R₁ es helógeno, mientras que R y R₂ son ambos hidrógeno.
5. 10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como catalizador de radicales libres un nitrilo de azo-bis-alquilo inferior, un peróxido dialquilo inferior, un peróxido de diacilo, un peréster o hidroperóxido.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que el catalizador de radicales libres utilizado es el azo-bis-isobutironitrilo.
15. 5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que R₃ es un grupo alcoólico inferior.
20. 6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3 o 4, caracterizado por tratarse 1,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con el catalizador y hacerse reaccionar con acetato sódico la 3,7-dicloro-1,4-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona obtenida.



7. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 7 de Diciembre de 1966

p.a.

JAMES ISERN

Encomendado JOSÉ ROBERTO